

冠動脈硬化に関する実験的研究（実験的冠動脈硬化における冠動脈間吻合の意義について）

著者	上杉 憲和
号	44
発行年	1961
URL	http://hdl.handle.net/10097/17677

氏 名 うえ すど のり かず
上 杉 憲 和

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 3 6 年 3 月 8 日

学 位 授 与 の 根 拠 法 規 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項

最 終 学 歴 昭 和 2 9 年 3 月 東 北 大 学 医 学 部 卒 業

学 位 論 文 題 目 冠 動 脈 硬 化 に 関 す る 実 験 的 研 究
(実 験 的 冠 動 脈 硬 化 に お け る 冠 動 脈 間 吻 合 の 意 義 に つ い て)

論 文 審 査 委 員 東 北 大 学 教 授 中 村 隆

東 北 大 学 教 授 鳥 飼 龍 生

東 北 大 学 教 授 山 形 徹 一

論文内容要旨

冠循環系における副行循環，殊に冠動脈間吻合は，冠疾患時に冠動脈硬化症において障害された冠循環を調節する重要な役割をなすものとして古くから注目され，指摘されて来たところであるが，まだいくつかの問題点をなとしめない．そこで著者はかかる冠動脈間吻合が冠硬化の際にいかなる機序により発達し，またどの程度に機能を發揮するかについて病態生理学的に検討を加えるべく次のごとく実験を行った．

実験動物及び実験方法

実験動物として，1%アリルアミン溶液の反覆静注により実験的に冠硬化を作成した犬18頭を用い，ペントバルビタール静注麻酔后，人工呼吸下に両側開胸，心膜を切開，心室表面を露出し，股動脈より気泡流量計を介してカニューレを腕頭動脈より大動脈を経て左冠動脈口へ挿入，体外循環路を作り冠流血量を測定した．冠流血量は気泡流量計により測定し，左室筋100g当り1分間の値で算出した．ついで冠流血量を適宜増減せしめ，それに対応する心電図所見の変化—ST偏位—を記録した．冠流血量の減少の方法としては実験経過中の自然的血圧下降，流量計より冠動脈カニューレにいたるゴム管の圧窄あるいは降圧剤（Hexamethonium bromide）を用い，増加の方法としては昇圧剤（Neosynephrine）使用あるいは輸血によつた．心電図は主として左前下行枝を中心とする5ヶ所をえらび心室表面直接誘導を記録した．なお同時に動脈血，および右心耳からネラトソカテーテルを冠静脈洞に挿入して採取した冠静脈血について Van Slyke & Neill の検圧法で酸素含量を測定した．冠循環諸量測定実験終了后，摘出心について，Schlesinger 氏法により冠動脈造影を行い冠動脈レー線像にもとづいて重複像をさけ，吻合動脈を内径実測値により，大（300μ以上），中（300～200μ），小（200～100μ）にわけて吻合数を算出した．ついで全例について心筋組織標本を作り組織学的検索を行った．

実験成績

1. 冠流血量．実験初期に心電図上ST降下のない例は7頭で，これらの冠流血量は80～150 cc/左室100g/分，平均106 cc/左室100g/分であり，さきに鈴木¹の発表した正常成犬8頭の平均値146 cc/左室100g/分にくらべていくらか低値であるが，両者の平均値に推計学的に差はなかつた．

2. 心電図上ST降下を生ずるにいたる冠循環諸量の限界値．冠流血量の減少ならびに増加の過程において，心電図上ST降下を生ずる（あるいはこれが消失する）にいたる冠循環諸量の限界値として，“ST降下疑わし”の点における冠循環諸量の値をとつた．全例の冠循環諸量の限界値を表に示す．

冠流血量の限界値は19～116 cc/左室100g/分の範囲に分散し，平均値62.9 cc/左室100g/分であり，鈴木¹の報告した正常成犬8頭における値，すなわち23～72 cc/左室100g/分，平均51 cc/左室100g/分に比し大部分正常範囲にあり，また平均値においても著明の差はないが，冠硬化犬は正常犬に比し実験例による個々の変動が著しい．冠部酸素供給量の限界値

は $1.4 \sim 17.2 \text{ cc/左室 } 100 \text{ g/分}$, 平均 $9.1 \text{ cc/左室 } 100 \text{ g/分}$ であり, 正常成犬の平均値 $9.0 \text{ cc/左室 } 100 \text{ g/分}$ と比較して差はない. 心筋酸素摂取量の限界値は, $1.2 \sim 15.1 \text{ cc/左室 } 100 \text{ g/分}$, 平均 $8.4 \text{ cc/左室 } 100 \text{ g/分}$ で正常成犬の平均値 $7.0 \text{ cc/左室 } 100 \text{ g/分}$ に比較してやや高値である. 限界値における心筋酸素摂取量はいずれも高く, $0.77 \sim 0.98$ で正常成犬の 0.77 に比較して高い.

3. 冠酸素供給量, 心筋酸素摂取量および心筋酸素摂取率の関係. 冠流血量の増減に応じて冠酸素供給量も増減し, さらに冠酸素供給量の増減にしたがつて心筋酸素摂取量も増減し, その関係は殆んど直線的であつた. すなわち冠流血量減少に応じ冠酸素供給量, 心筋酸素摂取量は減少, 心筋酸素摂取率は高くなり, さらに冠流血量が一定以下に減少すると, 心電図上 ST 降下が出現した. 冠流血量増減の途中において ST 降下のない場合の心筋酸素摂取率は 0.79 であり, 正常成犬の限界値における摂取率 0.77 よりも高かつた.

4. 冠動脈間吻合数. 冠動脈間吻合数は表に示すごとく, 吻合総数, 左前下行枝中心の吻合数およびこれら大, 中の吻合数はいずれも増加していた.

5. 組織学的所見. 全例に種々の程度に冠動脈の中膜の筋層の消失, 硝子様線維化, 肥厚がみられ, また内膜の剝離増殖, 肥厚, 外膜結締組織化などがあり, このため内腔には種々の程度の狭窄が存在した. これらの変化は殊に中等大, 小の動脈に強かつた. 心筋には大小の肥厚形成がみられたがその程度は各例により差が著しかつた.

6. ST 降下を来た冠循環諸量の限界値と冠動脈間吻合との関係. 1) 冠動脈間吻合総数と冠循環諸量の限界値との間には密接な関係がみられ, 才1図に示すごとく, 冠流血量の限界値と吻合総数との間には $r = -0.7944$, $P < 0.001$ と有意の逆相関関係が示され, 冠酸素供給量は $r = -0.7195$, $P < 0.01$, 心筋酸素摂取量は $r = -0.7575$, $P < 0.01$ とそれぞれ有意の逆相関関係がみられた. 以上のごとく, 冠循環諸量の限界値の低いものは冠動脈間吻合発達が著明であり, 限界値の高いものは吻合発達が悪い傾向がみられた. 2) 左前下行枝中心の吻合数と限界値との関係は才2図に示すごとく, 冠流血量は $r = -0.6809$, $P < 0.01$, 冠酸素供給量は $r = -0.7863$, $P < 0.001$, 心筋酸素摂取量は $r = -0.6503$, $P < 0.05$ とそれぞれ有意の逆相関関係がみられ, 冠動脈間吻合総数の場合と同様の傾向がみられた. 3) 冠循環諸量の限界値と冠動脈間吻合の大, 中の吻合数との関係をみると才3図のごとく, 冠流血量は $r = -0.8407$, $P < 0.001$, 冠酸素供給量は $r = -0.8450$, $P < 0.001$, 心筋酸素摂取量は $r = -0.8300$, $P < 0.001$ であり, 左前下行枝を中心とする大, 中の吻合数との関係は才4図に示すごとく, 冠流血量は $r = -0.7853$, $P < 0.001$, 冠酸素供給量は $r = -0.7936$, $P < 0.001$, 心筋酸素摂取量は $r = -0.6752$, $P < 0.05$ であつて, 冠循環諸量の限界値と大, 中の吻合数との関係は, 吻合の大きさを考慮しない場合よりもより一層密接な有意の逆相関関係が成立した.

考 按

冠不全とは心筋の酸素需要に対する供給量の相対的不足疾患であつて, 臨床的には狭心症作をその表現とし, その反覆による病理組織学的所見は心筋虚血による心内膜下肥厚形成あるいは心筋硬塞をもつて代表されるが, 臨床最も多く遭遇するのは冠硬化の場合である. しかし冠硬化があれば必ず狭心症のごとき臨床症状を呈するとは限らず, また冠動脈に狭窄, 閉塞があつても心筋にそれに相応した変化のみられない場合のあることが臨床的, 病理学的に多数報告されており, その解釈として冠動脈間吻合発達による代償性副回路の関与が注目され, 指摘されて来た. しかしながらこれ

まで冠動脈間吻合の代償性副行路としての機能について検討されたことは、形態学的には吻合増加と心筋組織変化との対比、循環面からは逆行性流血量増加と心筋組織変化との対比によつてなされたものが殆んどであつた。

冠動脈間吻合の代償性副行路としての機能を検討するためには、冠循環面および病理形態面の両面について同時に行われなければならない。ここにおいて著者は実験的冠硬化犬の冠循環諸量の測定および冠流血量増減の際に心電図上ST偏位を来す冠循環諸量の限界値の測定を行い、これと冠動脈間吻合数とを対比せしめることによつて冠硬化の際に発達する冠動脈間吻合の意義を病理生理学的に検討を加えたのである。

1. 冠硬化における冠循環諸量について。冠硬化の臨床例および実験例について冠流血量を測定した伊藤、細野、小林、原、Bing、Lombardoらの成績では、冠硬化の安静時における冠流血量は正常例に比較して必ずしも常に減少しているとはいえない。著者の実験において、実験操作によつてなんらかの心筋の異常を生じた状態における値を除外するため、実験初期において心電図上ST偏位のみとゆられない冠硬化犬7頭についての冠流血量をみると、前述したとき組織所見の存在にもかかわらず、冠硬化犬と正常成犬との両群の間に個々の例ではかなりのOverlapがあつたが、両群の平均値の間に有意の差がなかつた。かくのごとく、冠硬化例の冠流血量が正常例のそれと大差がない理由として、冠硬化例においてはなんらかの代償機能の存在するであろうことが推測されねばならぬ。

2. ST降下を来す冠循環諸量の限界値に関する正常犬値と冠硬化犬値との比較について。

本実験における冠流血量および冠酸素供給量の限界値は、多くの例で正常犬における限界値の範囲内にあり、かつ平均値において大差を認めなかつたが、心筋酸素摂取量の限界値は高い例が多く、また平均値においても高く、心筋酸素摂取率も高い傾向にあつた。このことは冠硬化犬では心筋酸素摂取量は増加の傾向にあり、したがつて心筋の酸素需要と供給の調節能力において予備力の低下が存在するものと考えられる。しかし各例の冠循環諸量の限界値が多くの例において正常値の範囲内にあつたことは、そこに障害された冠循環を調節し、出来るだけ正常状態に近い機能を果たそうとする調節機構がはたらいっていることを意味し、それには冠動脈間吻合発達の程度およびその機能が大きくとりあげられねばならない。

3. ST降下を来す冠循環諸量の限界値と冠動脈間吻合の関係について。冠循環諸量の限界値は冠動脈間吻合総数の多い例では低値であり、吻合総数の少ない例では高値であつて、この両者の間には有意の逆相関関係が認められた。すなわち冠硬化の進展とともに冠不全状態に傾くときに心筋の酸素代謝を出来るだけ正常状態に保つべく、冠動脈間吻合が発達してその防禦機能を営むにいたるものと考えられる。このことはまた吻合発達の悪い例では容易に冠不全状態を惹起し、その心電図上の表現としてST降下が生じやすく、一方その組織学的表現としては心筋の限局性虚血の反覆による壊死の存在そして肝臓形成をみることの多かつたことから裏づけられよう。臨床と低酸素吸入試験や運動負荷試験においてfalse negativeの例、すなわち冠硬化の存在が強く疑われるにもかかわらず試験陰性の例がかなりの比率にある理由も、かかる代償性副行路としての冠動脈間吻合発達が大きな役割を演じているためと思われる。

4. ST降下を来す冠循環諸量の限界値と左前下行枝中心の吻合数との関係。冠動脈のなかでも左前下行枝は冠硬化の好発部位であるとされ、かつ左前下行枝を中心とする吻合数は、冠動脈間吻合総数の70%を占めており、この部分は冠循環系において最も重要な意義を有する。また本実験において左前下行枝を中心とする部位からの心電図のST降下をもつて限界値の判定目標とした。

それゆえ特にこの動脈を中心とする吻合数と限界値との関連を検討した結果、有意の逆相関関係が認められた。このことは冠硬化においては特に左前下行枝を中心とする吻合発展の如何が大きな意義を有するといえる。

5. ST降下を来たす冠循環諸量の限界値と冠動脈間吻合の大きさとの関係。冠動脈間吻合が機能を発揮する際にその内径の大きさが問題となることは古くより指摘されているところであり、また吻合の内径が大きい冠流血量の多いことも当然考えられる。全体の冠動脈間吻合においても、左前下行枝を中心とする吻合においても、中以上の吻合数と冠循環諸量の限界値はより密接な有意の逆相関関係を有することが認められた。以上のことから冠動脈間吻合においては、特に200μ以上の太い吻合が病態生理学的に意義が大であると推定される。

結

論

1. 実験的冠硬化犬18頭について、冠流血量、冠酸素供給量および心筋酸素摂取量を測定し、冠循環の面から冠動脈間吻合発展の病態生理学的意義について検討した。

2. 心電図上ST偏位の認められない冠硬化犬7頭の冠流血量は80~150cc/左室100g/分、平均106cc/左室100g/分であり、正常成犬の平均値146cc/左室100g/分に比較して低値であるが有意の差なく、冠硬化における冠流血量は必ずしも減少していないと考えられた。

3. 心電図上ST降下を来たすにいたる冠流血量の限界値は19~116cc/左室100g/分、平均62.1cc/左室100g/分、冠酸素供給量の限界値は1.4~17.2cc/左室100g/分、平均9.1cc/左室100g/分、心筋酸素摂取量の限界値は1.2~15.1cc/左室100g/分、平均9.4cc/左室100g/分であった。これら冠循環諸量の限界値は平均値において正常成犬と大差なかつたが、個々の値は広い範囲にわたつていた。また限界値における心筋酸素摂取率は0.77~0.98、平均0.89で正常成犬の平均値より高かつた。

冠循環諸量限界値と動脈間吻合数

実験 番号	冠循環諸量の限界値				冠動脈間吻合数			
	冠流血量 (cc/左室100g/分)	冠酸素 供給量 (cc/左室100g/分)	心筋酸素 摂取量 (cc/左室100g/分)	限界値に おける 心筋酸素 摂取率 ($\Delta O_2/CO_2$)	動脈間		左前下行枝中心	
					吻合総数	大中の数	吻合数	大中の数
No. 1	19	1.4	1.2	0.89	27	17	11	7
2	28	3.7			35	23	22	15
3	36				33	21	20	14
4	41	8.5			28	9	20	8
5	44	5.7	5.0	0.88	46	19	25	9
6	48	4.9	3.8	0.77	29	15	19	9
7	59	6.1	6.0	0.98	40	17	19	8
8	56	5.8			29	19	20	14
9	58	6.8			36	15	18	8
10	62	13.2	10.9		29	12	18	6
11	63	3.4	7.2	0.86	27	11	24	10
12	66	12.6	10.7	0.85	20	5	9	2
13	77	13.5	11.1	0.82	14	9	6	4
14	80	9.7			24	12	19	17
15	92	10.6	10.3	0.98	19	11	6	3
16	95	14.7			19	6	11	4
17	102	15.1	11.7	0.78	13	2	8	0
18	116	17.2	15.1	0.88	5	3	4	0

4. 冠動脈間吻合総数の多い例では、心電図上ST降下を生ずるにいたる冠循環諸量の限界値は低く、少ない例では高く、吻合総数と限界値の間には有意の逆相関関係がみられた。

5. さらに左前下行枝中心の吻合数と冠循環諸量の限界値の間でも同様に有意の逆相関関係がみられた。

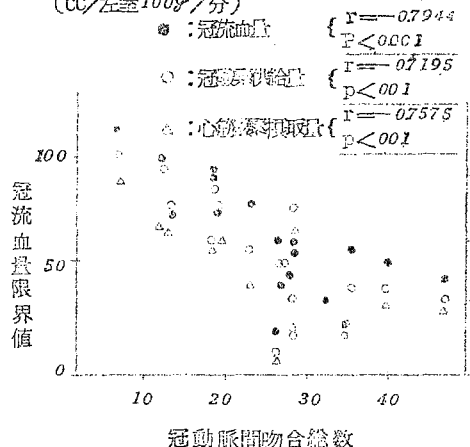
6. 冠動脈間吻合の太さが200μ以上の吻合数と冠循環諸量の限界値とはより一層密接な有意

の逆相関係数がみられ、また左前下行枝中心の吻合数も20以上のもについてみると、より密接な有意の逆相関係数がみられた。

7 以上のことから冠硬化の際には、障害された冠循環を調整すべく冠動脈間吻合が、特に左前下行枝を中心に発達して代償作用をいとむにいたると結論される。

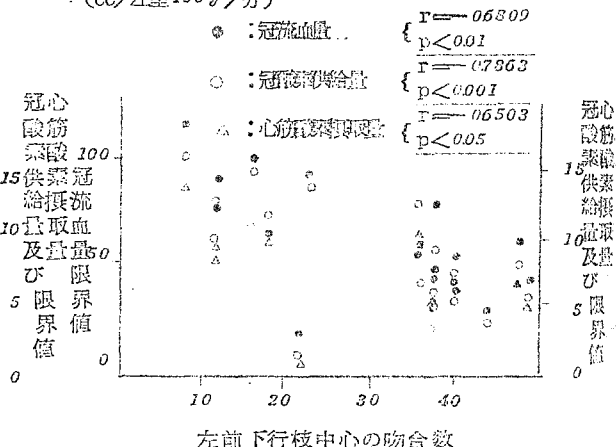
第1図

冠循環諸量限界値と冠動脈間吻合総数との関係
(CC/左室100g/分)



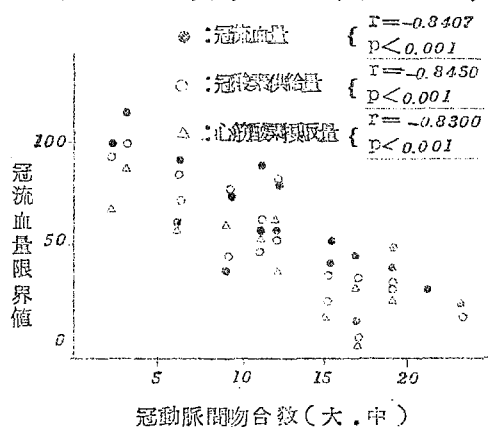
第2図

冠循環諸量限界値と左前下行枝中心の吻合数との関係
(CC/左室100g/分)



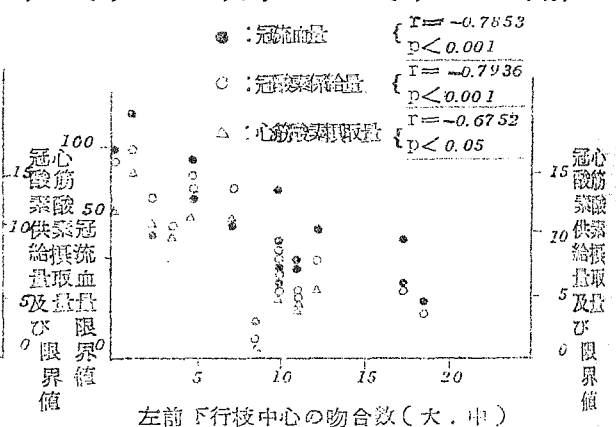
第3図

冠循環諸量限界値と冠動脈間吻合数(大・中)との関係
(CC/左室100g/分)



第4図

冠循環諸量限界値と左前下行枝中心の吻合数(大・中)との関係
(CC/左室100g/分)



審 査 結 果 要 旨

冠循環系における副行循環，殊に冠動脈間吻合は，冠疾患特に冠動脈硬化症に於て障害された冠循環を調節する重要な役割をなすものとして古くから注目され，指摘されて来たところであるが，未だいくつかの問題点をなとししない。そこで著者はかかる冠動脈間吻合が冠硬化の際いかなる機序により発達し，またどの程度に機能を発揮するかについて病態生理学的に検討を加えるべく次のとき実験を行つた。

即ち実験的に1%アリルアミン溶液の反覆静注により作成した冠硬化犬18頭にペントバルビタール静注麻酔後，人工呼吸下に開胸，心臓を露出して，股動脈より気泡流量計を介してカニューレを左冠動脈口に挿入，体外循環路を作り冠流血量を測定，また動脈血および冠静脈洞にカテーテルを挿入して採取した冠静脈血について酸素含量を測定するとともに，冠流血量を増減せしめた際に心室表面直接誘導心電図上ST降下を生ずるにいたる冠循環諸量の限界値を測定し，更に死后摘出心の冠動脈造影を行い冠動脈間吻合数を算出し，これと冠循環諸量とを対比した。

その結果，実験初期に心電図上ST偏位の認められない冠硬化犬の冠流血量は，正常成犬に比し低値であつたが，平均値において有意の差なく，冠硬化における冠流血量は必ずしも減少していないことを認めた。

次に心電図上ST降下を来たすにいたる冠循環諸量の限界値は多くの例が正常成犬の限界値の範囲内にあり，平均値において正常成犬と大差をなかつたが個々の値は広い範囲にわたっており，限界値における心筋酸素摂取率は正常犬より高いことを観察した。

さらに著者はかかる冠循環諸量の限界値と冠動脈間吻合数との関連を検討した結果，冠動脈間吻合総数の多い例では，ST降下を来たすにいたる冠循環諸量の限界値は低く，少い例では高く，吻合総数と限界値の間には有意の逆相関関係の存在すること，さらに左前下行枝中心の吻合数と冠循環諸量の限界値の間にも同様の有意の逆相関関係のあることを認めた。つぎに冠動脈間吻合の大きさが200μ以上の吻合数と冠循環諸量の限界値とはより一層密接な有意の逆相関関係のあること，および同様の関係が左前下行枝中心の吻合についても存在することを認めた。

以上のことから，著者は冠硬化の際には障害された冠循環を調節すべく冠動脈間吻合が特に左前下行枝を中心に発達して代償作用をいとなむにいたり，なかでも200μ以上の吻合が重要な意義を有すると結論したのである。